

ГЛАВА 5. СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА УПРАВЛЯЕМЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

М.П. Костинов, А.П. Черданцев

CHAPTER 5. SPECIFIC PREVENTION OF CONTROLLED RESPIRATORY INFECTIONS IN PREGNANT WOMEN

Mikhail P. Kostinov, Alexander P. Cherdantsev

Грипп и беременность

Анализ прошедших пандемий показал, что наиболее тяжелые формы заболевания встречались среди беременных женщин и младенцев. В течение пандемий гриппа 1918–1919 г. и 1957 г. смертность среди инфицированных беременных превысила 50%. Особенно значительным этот показатель был среди женщин, находящихся на поздних сроках беременности. В США количество смертей среди беременных в 1957 г. составило 10% всей летальности от гриппа, зарегистрированной в тот период. Эпидемия гриппа 2009–2010 гг. подтвердила, что беременные составляют основную группу риска по развитию осложнений и летальности от инфекции [1]. Ограниченность данных по частоте осложненных форм гриппа среди беременных и их госпитализаций во время сезонных эпидемий связывают с тем, что до недавнего времени системы мониторинга обычно не включали таких больных в особую группу наблюдения и все случаи гриппа у беременных относили к общей статистике инфекционной заболеваемости населения [2].

Наиболее важным фактором риска при госпитализации беременных с гриппом являлось обострение существовавшей ранее бронхиальной астмы (БА), которая регистрировалась приблизительно с частотой 450 : 100 000 беременных [3]. Также упоминается о соматических заболеваниях женщин, значительно осложняющих течение гриппа у беременных: при ожирении, БА или сахарном диабете (СД) частота госпитализации возрастает в 3–10 раз по сравнению с небеременными контрольными группами наблюдения [4–6]. Отмечено, что число госпитализированных беременных с респираторными гриппоподобными заболеваниями увеличивается в зависимости от срока беременности (1,4% – во II триместре; 4,7% – в III триместре). Причем здоровые женщины в III триместре беременности имеют такие же риски тяжелого течения респираторной инфекции, как и небеременные женщины с хронической сопутствующей патологией [7].

Перинатальная смертность регистрируется в 5,6 раза чаще среди младенцев, родившихся от больных гриппом женщин в сравнении с теми слу-

чаями, когда беременные не перенесли эту инфекцию. Высокая смертность обусловлена в основном увеличением уровня мертворождения (27 : 1 000 vs 6 : 1 000 рождений соответственно). Риск осложнений гриппа со стороны плода возрастает с гестационным возрастом [8–10]. Установлена связь между гриппом у беременных и повышенной частотой формирования опухолей головного мозга, лейкозов и нейробластом у детей в отдаленные периоды жизни.

Выявлено, что при средней продолжительности эпидемии гриппа в 3–4 мес. частота госпитализаций повышается до 68 : 100 000 здоровых беременных и до 1 210 : 100 000 беременных с хронической патологией. Риск развития тяжелых респираторных заболеваний возрастает до 35,6 : 10 000 беременных с сопутствующей патологией против 2 : 10 000 женщин без патологии (в среднем 3,4 : 1 000 госпитализаций). Наиболее высокая частота госпитализаций приходится на женщин с БА (59,7 : 100 000), что составляет 50% от числа всех госпитализаций беременных [11].

Женщины, у которых происходили преждевременные роды, в анамнезе чаще заражались гриппом в III триместре, заболевание у них протекало тяжелее – с госпитализацией в отделение интенсивной терапии и клиникой вторичной пневмонии [12]. Также течение гриппа в III триместре беременности потребовало более частого (15–67% случаев) применения кесарева сечения в родовспоможении [8, 13].

Таким образом, наиболее важными факторами риска, приводящими к госпитализации беременных, больных гриппом, являются: обострение существовавшей ранее БА и других хронических заболеваний бронхолегочной системы, ожирение, СД, поздние сроки гестации. Материнское инфицирование вирусом гриппа является причиной:

- в акушерском анамнезе – осложненного течения беременности, тяжелого обострения хронических соматических заболеваний, невынашивания;
- со стороны плода – антенатальной гибели плода и развития врожденной патологии;
- со стороны ребенка – поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных, на-

рушения нервно-психического и физического развития детей первых лет жизни.

Результаты исследований по вторичной бактериальной пневмонии, осложняющей течение гриппа, а также проведенный анализ данных по смертности от предшествующих пандемий гриппа заставляют особо отметить значительную роль пневмококка в развитии болезней, ассоциированных с гриппом, и смертности от них. Поэтому профилактика и лечение пневмококковой инфекции должны быть существенной частью борьбы с пандемией гриппа. Следует признать, что эффект от вакцинации против гриппа во время эпидемии, а тем более пандемии, лимитирован в зависимости от времени, запаса вакцины и ее ограниченной иммуногенности против «мутированного» вируса гриппа. Иммунизация против пневмококковой инфекции предполагает потенциальную выгоду при возникновении пандемии гриппа, поскольку имеет эффективную стабильную во времени серопротекцию и может использоваться как при планировании, так и в течение беременности [14].

Частота развития пневмонии у беременных практически не отличается от показателей заболеваемости в общей популяции. Однако пневмония у беременных представляет серьезную угрозу не только для здоровья женщины, но и будущего ребенка. Стоит подчеркнуть, что риск развития внебольничной пневмонии не зависит от срока беременности. В США заболеваемость пневмонией у беременных составляет 0,12–0,13%, являясь одной из причин смертности матери и плода, а также преждевременных родов. Если распространенность пневмонии у беременных практически такая же, как и в общей популяции, то частота осложнений у них значительно выше. Так, риск развития бактериемии при пневмонии у беременных достигает 16%, эмпиемы – 8%. Необходимость в искусственной вентиляции легких возникает в 20% случаев. Риск выше у лиц с отягощенным соматическим анамнезом, в первую очередь с заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Пневмония при беременности сопровождается акушерско-гинекологическими осложнениями: в 44% случаев – преждевременными родами, в 22% – недоношенностью плода, в 33% – его гипотрофией. Несмотря на всю серьезность этого заболевания, его развитие не является показанием к прерыванию беременности. Эпидемии гриппа способствуют учащению случаев вирусной пневмонии. Одним из predisposing факторов риска развития пневмонии является БА, а также применение на этом фоне глюкокортикостероидов.

Следует подчеркнуть, что в целом наличие хронических соматических заболеваний (хронических obstructивных заболеваний легких, БА, муковисцидоза, СД и др.) является фактором риска затяжного течения пневмонии у беременных. Хотя заболеваемость пневмонией во время беременности довольно низкая, тяжесть и проявления подобно гриппу свя-

заны к теми же самыми альтерациями дыхательной системы и клеточного иммунитета, что отражают более высокие показатели госпитализации, развитие острого респираторного дистресс-синдрома, сердечно-легочной недостаточности и смерти. Акушерские осложнения пневмонии включают патологическое состояние плода, преждевременные роды и низкую массу тела новорожденного [15–16].

Вакцинация беременных против гриппа

Задачи вакцинации у беременных – исключить риск инфекции, которая может негативно отразиться на акушерском анамнезе и привести к повреждению плода, а также сформировать такой уровень протективных антител, который способен защитить ребенка в первые месяцы после рождения [17].

Сравнительный анализ исхода беременности при инфицировании гриппом и привитых против гриппа доказывает преимущество вакцинации в период беременности. Анализ клинического течения беременности среди вакцинированных против гриппа по сравнению с беременными, перенесшими респираторную инфекцию во II триместре, установил увеличение частоты случаев акушерских осложнений у последних: плацентарная недостаточность (субкомпенсированная) в 49,6% случаев, против 13,8% группы контроля; синдром задержки развития плода – 49,6%, холестаза у беременных – 7,4%, гестоз – 35,5%. Необходимо отметить, что такое осложнение, как угроза прерывания беременности, наблюдается среди как переболевших, так и не перенесших респираторную инфекцию вакцинированных и групп плацебо, что позволяет сделать вывод, что иммунизация не приводит к увеличению частоты угрозы прерывания беременности [18].

Рутинная вакцинация против сезонного гриппа способна не только защитить беременную женщину от вирусного заболевания, но и снизить вероятность мертворождения. Кроме того, отмечено, что, несмотря на доказанную эффективность вакцинации в защите беременных и новорожденных от гриппа, в настоящее время охват иммунизацией в большинстве зарубежных стран составляет < 50%. В частности, будущие матери отказываются прививаться против гриппа из-за опасений негативного влияния вакцины на плод. В рамках обсервационных наблюдений исследователи проанализировали данные о 58 000 родов, прошедших с апреля 2012 г. по декабрь 2013 г. в Западной Австралии. Определено, что 8,8% беременных прошли иммунизацию трехвалентной вакциной. За этот период было зафиксировано 377 случаев мертворождений. После учета возможных искажающих факторов авторы сделали заключение, что вероятность мертворождения у привитых беременных на 51% ниже, чем у женщин, не прошедших иммунизацию [19]. В нашей стране в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 06.12.2021 № 1122Н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок

и календаря профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям» беременные женщины включены в контингенты лиц, подлежащих обязательной иммунизации против гриппа.

Известно, что только IgG-антитела передаются плоду через плаценту. Плацентарный транспорт иммуноглобулина (Ig) G — активный внутриклеточный процесс, опосредуемый через Fc-рецептор, требующий интактной здоровой плаценты. Помимо этого, на механизм переноса антител влияют гестационный возраст плода, иммунизация или спонтанная инфекция беременной, определяющие фетоплацентарный кровоток факторы, исходная концентрация IgG и его подклассов в материнской крови [20–21].

После вакцинации против гриппа женщин во время беременности в пуповинной крови новорожденных выявляются гемагглютинин-ингибирующие антитела в концентрации, сопоставимой с уровнем таковых в сыворотке крови матери, которые значительно снижают риск возникновения и серьезность последствий инфекции у новорожденных [22–23]. Защита будущего ребенка от тяжелых последствий гриппа возможна путем вакцинации женщин во время беременности. Среди детей первых месяцев жизни, рожденных от вакцинированных матерей, в 2,7 раза меньше случаев лабораторно подтвержденного гриппа, чем среди младенцев, матери которых не вакцинировались. Эффективность формирования пассивного (трансплацентарного) протективного иммунитета против гриппа у новорожденных при вакцинации беременных составляет 63–74%. Также обнаружено, что дети, рожденные женщинами, привитые во время беременности против гриппа трехвалентными вакцинами, в 1,4–1,8 раза имеют меньшую частоту респираторной инфекционной заболеваемости негриппозной этиологии за первые 6 мес. жизни, по сравнению с детьми группы плацебо-контроля [24]. Наблюдение за вакцинированными против гриппа во время беременности женщинами и их младенцами (> 1 150 женщин) показало сокращение риска развития лабораторно подтвержденного гриппа на 41% и сокращение риска госпитализации младенцев от гриппоподобных инфекционных заболеваний на 39%, по сравнению с детьми, родившимися от непривитых матерей. У младенцев, родившихся от привитых против гриппа женщин, в первые 2–3 мес. жизни были значительно выше титры гемагглютинин-ингибирующих антител, чем у детей непривитой группы [25].

Большинство современных вакцин против гриппа, известных в мире, разрешены для вакцинации беременных. Сравнительная эффективность вакцин в нашей стране показывает, что отечественные полимер-субъединичные вакцины (с адьювантом азоксимера бромидом) предпочтительнее безадьювантных аналогов, в лучшей мере реализуя свой потенциал при введении во II триместре беременности. Эффект от вакцинации для женщины сохраняется в течение 9–12 мес., что совпадает с перио-

дом активной лактации и способствует улучшению иммунологических свойств материнского молока. Согласно существующим данным, благодаря вакцинации не только формируется высокий уровень специфической серопротекции у привитых женщин, но и обеспечивается уверенная защита против гриппа у > 50% новорожденных на протяжении первых месяцев жизни [26, 27].

Безопасность

Риск нарушений в развитии плода в результате вакцинации матери во время беременности носит теоретический характер. Никем не доказано повреждения плода после введения беременным инактивированных вирусов, бактериальных вакцин или анатоксинов; живые ослабленные вирусные и бактериальные вакцины, как правило, имеют существенное ограничение и противопоказания в использовании во время беременности, но в то же время несут лишь предполагаемые риски [2].

Частота развития системных (общих) и местных нежелательных реакций незначительна, что присуще субъединичным вакцинам против гриппа и никак не сказывается на течении беременности. Такие результаты были получены > 30 лет назад в США при многолетнем наблюдении за вакцинированными беременными, а также за детьми дошкольного возраста. Однако частота системных реакций может интуитивно увеличиваться в зависимости от эмоционального настроя пациента и формы подачи информации о переносимости вакцинации со стороны медперсонала. Мы убеждены, что профессионализм врача в данной области медицины играет первостепенную роль не только в обосновании необходимости защиты от гриппа беременной и ее будущего ребенка, но и в адекватном восприятии всего вакцинального процесса. Так, передача правильной информации о безопасности вакцинации дает позитивный настрой и улучшает общее психосоматическое состояние [28].

Проведенные в РФ рандомизированные исследования, посвященные безопасности современных вакцин против гриппа в иммунизации беременных, с высокой степенью достоверности показали следующее.

1. Частота и выраженность клинических проявлений поствакцинальных реакций в раннем и позднем периоде после иммунизации у беременных незначительны и даже менее выражены, чем у женщин, находящихся в обычном физиологическом состоянии.
2. В сравнительном аспекте в раннем и позднем поствакцинальном периодах не зарегистрированы изменения основных показателей эмбриофетогенеза (α -фетопротеина, хорионического гонадотропина человека, трофобластического β_1 -гликопротеина). Вакцинация также не влияла на величину острофазовых показателей гемограммы (С-реактивного белка, лактоферрина и др.). Значения маркеров фетального комплекса не за-

висят от типа вводимой вакцины против гриппа (субъединичных адьювантных и безадьювантных) и соответствуют срокам физиологически протекающей беременности (II или III триместру).

3. Иммунизация беременных вакцинами против гриппа не изменяет уровень и соотношение основных классов иммуноглобулинов и не способствует нарастанию количества IgE у лиц с аллергически измененной реактивностью.
4. Картина цитокинового профиля беременных в целом имеет тенденции, свойственные механизмам физиологической иммуносупрессии. Вакцинация инактивированными препаратами не вызывает нарушений в соотношении про- и противовоспалительных цитокинов и активности их рецепторов, что подчеркивает отсутствие влияния данных препаратов на системный иммунитет и формирование у женщин рисков иммунной патологии.
5. УЗИ-фетометрия плода, выполненная во II и III триместрах гестации, показывает результаты, которые не различаются в группах беременных, получивших иммуноадьювантные и безадьювантные субъединичные вакцины и плацебо-препарат. Результаты рандомизированных исследований показывают, что вакцинация беременных современными препаратами против гриппа не отражается на темпах внутриутробного роста ребенка.
6. Исходы у беременных женщин, получивших вакцину против гриппа на разных сроках гестации, достоверно не отличаются от показателей групп плацебо и контроля, что доказывает отсутствие негативного влияния иммунизации во время беременности на акушерский анамнез.
7. Показатели гестационной зрелости и течения периода неонатальной адаптации у детей, матери которых получили вакцину против гриппа во время беременности, сопоставимы с таковыми у младенцев, родившимися от непривитых матерей.
8. Вакцинация во время беременности в последующем не отражается на характере и продолжительности лактации.
9. Основные показатели физического и нервно-психического развития детей в течение первых 6 мес. жизни имеют сопоставимые значения и не зависят от вакцинирования их матерей во время беременности [29–31].

Можно констатировать, что если женщина прививается против гриппа во время беременности, то в эпидемическом сезоне она с меньшей вероятностью будет инфицирована этим вирусом. В свою очередь, снижается риск вертикальной передачи вируса от матери плоду или ребенку сразу после рождения в течение первых месяцев жизни.

Главной трудностью, не позволяющей сформировать стойкую убежденность в безопасности и эффективности вакцинации беременных против гриппа, в нашей стране является недостаточная подготовленность специалистов терапевтической и акушерской

служб в том, что касается необходимости сезонной профилактики гриппа среди беременных. Немалая роль здесь отводится и педиатрам, которые также должны участвовать в информировании и образовании будущих родителей, особенно планирующих повторную беременность.

Проведению массовой вакцинации беременных против гриппа препятствует как бытующее среди населения мнение о «несерьезности» инфекции, так и недостаточная активность местных органов здравоохранения. Медицинским службам следует уделять больше внимания пропаганде вакцинации против гриппа беременных и детей, а также контролировать отношение к прививкам в обществе и мотивировать родителей к своевременной иммунопрофилактике инфекционных заболеваний [32].

Коклюш и беременность

Коклюш у беременных может протекать как моноинфекция, а также в сочетании с различными респираторными проявлениями других заболеваний (острых респираторных инфекций, респираторного хламидиоза, микоплазмоза и др.), что чаще дает более выраженную клиническую симптоматику и увеличивает срок реконвалесценции. У большей части заболевших продромальный период превышает 2 нед., до 96% женщин переносят коклюш в среднетяжелой форме без угрозы для течения беременности. В целом отмечается малая настороженность врачей терапевтической и акушерской служб в плане того, чтобы своевременно выявлять беременных, заболевших коклюшем, принимать меры для облегчения их состояния, а также восстанавливать эпидемическую цепочку [33, 34].

Вакцинация беременных против коклюша, дифтерии, столбняка

В некоторых странах вакцинацию женщин рассматривают во время беременности как перспективное и эффективное направление для исключения рисков младенческой заболеваемости коклюшем в допрививочном возрасте. Важно подчеркнуть, что основная стратегия нацелена не на предупреждение коклюша у беременной, а на полное исключение возможности заболевания младенца на ранних сроках постнатального развития за счет создания эффективного пассивного трансплацентарного иммунитета у плода. При этом речь идет об использовании современных бесклеточных (ацеллюлярных) коклюшно-дифтерийно-столбнячных вакцин (АаКДС-М) [33, 35]. Иммунизация будущих матерей вакцинами, содержащими бесклеточный компонент, в III триместре беременности безопасна, эффективна и имеет высокую значимость в снижении заболеваемости и смертности младенцев. Введение беременным АаКДС-М-вакцины за ≥ 7 дней перед родами у 91,4% младенцев обеспечивает защиту от коклюша в течение первых 2 мес. и 69,0% – в течение всего 1-го года жизни [36].

Национальный календарь иммунопрофилактики США регламентирует вакцинацию препаратом АаКДС-М каждой беременной женщины на сроке гестации от 27 до 36 нед. Риски развития серьезных неблагоприятных явлений у матери, плода или новорожденного в результате вакцинации беременной никем не зарегистрированы. Редкие описания нежелательных явлений после вакцинации ограничиваются местными и слабыми общими реакциями (до 3%). Таким образом, применение вакцины АаКДС-М во II либо в III триместре не связано с клинически значимым вредом для матери, плода или новорожденного. Вакцинация беременных приводит к снижению смертности от коклюша среди детей первых месяцев жизни. В первую очередь, такой результат связан с пассивной иммунной защитой, непосредственно обеспечиваемой передачей материнских IgG-антител плоду, и частично — со снижением риска заражения коклюшем женщин во время беременности.

У беременных, привитых препаратом АаКДС-М, выявляется сопутствующий эффект нарастания уровня IgG-антител против менингококка серотипа С, *Haemophilus influenzae* типа b и некоторых серотипов пневмококка. Клиническая и иммунологическая значимость этих результатов пока неясна. У привитых во время беременности женщин коклюшные IgG-антитела обнаруживаются в грудном молоке. Уровень IgG в сыворотке крови превосходит его концентрацию в молоке, в то время как титры IgA-антител к антигенам коклюша, а также *Haemophilus influenzae* типа b, *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis* преобладают в грудном молоке по сравнению с материнской или младенческой сывороткой крови [32, 36].

Рекомендации

Акушерской службе надлежит направлять беременных пациенток в гестационном окне 27–36 нед. на однократную иммунизацию бесклеточной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной (АаКДС-М) в прививочный кабинет поликлиники (фельдшерско-акушерского пункта). Процедура выполняется в стандартных условиях специально подготовленной медицинской сестрой (фельдшером, врачом). Препарат вводится в дельтовидную мышцу плеча. В течение 30 мин пациентка должна находиться вблизи прививочного кабинета. Женщину необходимо осведомить, что введение препарата во время беременности высоко безопасно и в первые месяцы после рождения ее ребенок будет максимально защищен от коклюша. Взрослые из окружения беременной также должны быть привиты против коклюша. В случае локальной эпидемической вспышки инфекции необходимость такой прививки оправдана и вне регламентированного периода (27–36-я нед. гестации). Женщина, по какой-либо причине вакцинированная до 27-й нед. гестации, в повторной прививке не нуждается.

Нерешенные вопросы

Несмотря на столь оптимистичные рекомендации, которым успешно следуют зарубежные коллеги, в РФ официальная вакцинация беременных против коклюша в настоящее время не проводится из-за отсутствия методической базы и согласительных нормативных документов Министерства здравоохранения. Тем не менее в независимом медицинском экспертном сообществе рассматривают возможность такой вакцинации [37]. Препарат против коклюша, который с успехом мог бы применяться для ревакцинации беременных, в России зарегистрирован под названием Адасель® и уже успешно используется у детей старшего возраста и взрослых в ряде административно-территориальных образований страны. В 1 дозе (0,5 мл) препарата содержатся адсорбированный столбнячный анатоксин 5 Lf (> 20 МЕ), адсорбированный дифтерийный анатоксин 2 Lf (> 2 МЕ), бесклеточный коклюшный компонент с адсорбированным коклюшным анатоксином (2,5 мкг), адсорбированный филаментозный гемагглютинин (5 мкг), адсорбированные агглютиногены фимбрий типов 2 и 3 (5 мкг) и адсорбированный пертактин (3 мкг). Репродуктивная токсичность вакцины Адасель®, а также ее влияние на развитие эмбриона и плода не изучались. Согласно официальной инструкции к препарату, применение при беременности не рекомендуется за исключением случаев очевидного риска заражения коклюшем. В связи с тем, что вакцина является инактивированной, риск для эмбриона или плода маловероятен. Врачу следует тщательно оценить соотношение пользы и риска применения вакцины во время беременности индивидуально в каждом случае, если имеется высокая вероятность заражения от больного члена семьи или в случае вспышки инфекции в коллективе. Влияние назначения вакцины Адасель® в период лактации также не исследовано. Поскольку вакцина является инактивированной, риск неблагоприятного воздействия на мать и младенца маловероятен, и врачу также следует оценивать соотношение пользы и возможных нежелательных явлений в каждом случае индивидуально.

Вакцину можно вводить беременной одновременно с разрешенной во время беременности инактивированной вакциной против гриппа и против гепатита В. Данная схема имеет высокий профиль безопасности и иммуногенности. В настоящее время ведутся активные клинические испытания отечественной бесклеточной коклюшной вакцины, что позволит расширить клинические рекомендации по продолженной ревакцинации взрослых и беременных в нашей стране, однако сроки окончания работы пока не обозначены. В России накоплен большой опыт вакцинации против коклюша детей, подростков и взрослых с использованием препаратов отечественного и зарубежного производства [38, 39]. Если рассмотреть стратегию профилактики коклюша у женщин фертильного возраста в рамках сложив-

шейся ситуации, на практике мы должны шире рекомендовать данную процедуру в период планирования каждой беременности. Это касается и профилактики других инфекций.

Пневмококковая инфекция и беременность

На данный момент в мире существует 2 типа вакцин против пневмококка — конъюгированные и полисахаридные, в связи с использованием которых накоплены достаточно большой опыт и катамнез наблюдения за привитыми детьми и взрослыми. Несмотря на то что конъюгированная пневмококковая вакцина (ПКВ13) во многих странах мира уже достаточно долго используется в национальных календарях прививок у детей начиная с 2-месячного возраста, отсутствует информация по ее безопасному и эффективному применению во время беременности, поэтому пока данный препарат для профилактики пневмококковой инфекции у беременных не рекомендован [40]. Известно лишь, что в экспериментальных исследованиях, проведенных на моделях животных, не выявлено прямого и опосредованного вредного воздействия ПКВ13 на физиологическое течение беременности (не провоцирует токсикоз и невынашивание).

Безопасность пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ23) в течение I триместра беременности не изучена, хотя никакие негативные последствия среди новорожденных, чьи матери были непреднамеренно вакцинированы, не зарегистрированы. Исследования оценки влияния ППВ23 на беременных в III триместре показали, что частота мертворождений (0,1%) среди 279 привитых женщин была аналогичной ожидаемой в сравнимой популяции (0,15%). Кроме того, в двойном слепом контролируемом наблюдении, где одна группа беременных ($n = 187$) получила ППВ23, а другая ($n = 167$) — плацебо, не обнаружены существенные различия в частоте спонтанных аборт (2 из 187 vs 0 из 167), мертворождения (6 из 187 vs 4 из 167) и врожденных дефектов развития плода (1 из 187 vs 2 из 167). В других исследованиях не выявлены значительные различия в частоте недоношенности среди 150 женщин, привитых ППВ23 в III триместре беременности. В ответ на вводимую полисахаридную вакцину против пневмококка у беременных наиболее часто регистрируются местные нежелательные реакции: локальная болезненность или боль (4–72%), отечность мягких тканей (5–36%). При этом повышение температуры встречается достаточно редко (0,9%) [41, 42]. За рубежом ППВ23 применяется во время беременности по показаниям у лиц с хронической воспалительной респираторной патологией, в РФ подобные рекомендации отсутствуют.

SARS-CoV-2 и беременность

Хотя в научном сообществе нет единого мнения по поводу того, что беременные имеют повышенную восприимчивость к инфекции, вызванной

SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2*), уже сложилось общее представление, что они в случае заражения имеют более высокий риск развития тяжелой формы заболевания по сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста. В то же время надо понимать, что наибольшее число инфекционных осложнений приходится на женщин, у которых присутствуют медицинские (ожирение, СД, хронические бронхолегочные и сердечно-сосудистые заболевания) и социальные факторы риска. По актуальным отчетным данным, процент смертности от инфекции SARS-CoV-2 среди беременных составляет ~ 25% [43]. В группу риска, связанного с тяжелым течением COVID-19, входят беременные женщины с хронической болезнью почек, заболеваниями щитовидной железы, болезнями печени, расстройствами ЦНС, эпилепсией, заболеваниями сердца, сосудов и кроветворной системы.

Наличие COVID-19 не является показанием для экстренного прерывания беременности за исключением случаев, требующих улучшения уровня оксигенации крови. Родоразрешение в разгар инфекции сопряжено с ростом материнской летальности и множеством осложнений: утяжелением основного заболевания и вызванных им нарушений, развитием и прогрессированием дыхательной недостаточности (ДН), возникновением акушерских кровотечений, интранатальной гибелью плода, послеродовыми гнойно-септическими осложнениями. Однако при невозможности устранения гипоксии на фоне искусственной вентиляции легких или при прогрессировании ДН, развитии альвеолярного отека легких, а также при рефрактерном септическом шоке по жизненным показаниям в интересах матери и плода показано экстренное абдоминальное родоразрешение (кесарево сечение) с проведением всех необходимых мероприятий по профилактике коагулопатического и гипотонического акушерского кровотечения. При сроке беременности до 20 нед. экстренное кесарево сечение можно не проводить, так как беременная матка в этот период не влияет на сердечный выброс. При сроке беременности 20–23 нед. экстренное кесарево сечение выполняют для сохранения жизни матери, но не плода, а при сроке > 24 нед. — для спасения жизни матери и плода.

Вирус SARS-CoV-2 проникает в плаценту, и существует возможность его вертикальной передачи младенцам, рожденным от инфицированных женщин. Мониторинг больных беременных показал клинические проявления вертикальной трансмиссии вируса у 5,3% новорожденных и до 8% рождения бессимптомных COVID-19-позитивных детей. Тем не менее основные последствия заболевания матери для новорожденных и младенцев чаще вторичны по отношению к акушерским осложнениям, возникающим из-за тяжести инфекции у беременной и высокого риска преждевременного родоразрешения по медицинским показаниям. Также появились свидетельства того, что в 5,3% случаев существует

вероятность передачи SARS-CoV-2 от больной матери младенцу через грудное молоко [44–45].

Рекомендации ВОЗ по вакцинации против COVID-19 беременных и кормящих женщин

Стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ по иммунизации рекомендует беременным пройти вакцинацию против COVID-19 в ситуациях, когда преимущества такого решения будут превалировать над потенциальными рисками (например, профессиональная деятельность с высокой вероятностью заражения, или беременность, протекающая на фоне сопутствующей хронической соматической патологии, которая будет существенно влиять на тяжесть течения инфекции). Другими словами, вакцинация беременных должна рассматриваться в индивидуальном порядке после консультации наблюдающим женщину врачом. Чтобы помочь пациенткам в принятии решения, им следует предоставить информацию о рисках COVID-19 во время беременности и вероятных преимуществах вакцинации, в т. ч. актуальных ограничениях и сведениях о безопасности вакцин.

Женщинам репродуктивного возраста не требуется рутинное тестирование на беременность перед вакцинацией против COVID-19. В настоящее время лишь единичные вакцины против других инфекций имеют существенные ограничения в использовании во время беременности и лактации. В то же время известные на сегодня платформы, используемые в производстве вакцин против COVID-19, не входят в список абсолютно запрещенных этой категории женщин. Однако ограниченность наблюдений, позволяющих оценить безопасность этих препаратов в поствакцинальном периоде, вносит свою лепту во взвешенный подход к принятию решения. Несмотря на отсутствие клинических данных по использованию вакцин COVID-19 для кормящих женщин, приоритетом должна выступать важность грудного вскармливания малыша, включая пользу его пассивной иммунизации материнскими антителами. Эксперты Всемирной организации здравоохранения не рекомендуют прекращать грудное вскармливание после вакцинации кормящей матери. По мере поступления новых данных эти руководящие принципы будут обновляться.

Вакцинация против COVID-19 беременных в РФ

Вакцинация беременных против коронавирусной инфекции включена в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям [46]. В ходе изучения репродуктивной токсичности отечественной вакцины Гам-КОВИД-Вак на животных не было выявлено отрицательное влияние на течение беременности, эмбриофетальное и пренатальное развитие потомства [47]. Опыт клинического применения препарата Гам-КОВИДВак («Спутник-V») при беременности недостаточен. В связи с этим применять его при беременности следует в тех случаях, когда ожидаемая польза для

матери превышает потенциальный риск для плода. В инструкциях к другим российским вакцинам против коронавирусной инфекции пока отсутствует показание к их применению во время беременности. Вакцинацию проводят женщинам группы высокого риска тяжелого течения COVID-19 (СД, ожирение, тяжелая форма БА, патология сосудов сердца, головного мозга, заболевания почек, печени) с 22-й нед. беременности в условиях прививочного кабинета терапевтической поликлиники (или фельдшерско-акушерского пункта). Грудное вскармливание после вакцинации женщины препаратом Гам-КОВИД-Вак не прекращается.

Допускается возможность одновременного проведения прививок коронавирусной и гриппозной вакцинами. Учитывая множество пока не решенных вопросов, касающихся безопасности применяемых против COVID-19 вакцин, ведущие специалисты призывают делать прививку за 1 мес. до планируемой беременности. В таком случае будут полностью исключены даже гипотетические риски негативного влияния препарата на женщину и плод [32].

Постэкспозиционная профилактика респираторных инфекций у беременных

В настоящее время установлено, что плацентарная недостаточность у беременных и внутриутробная инфекция у плода относятся к достоверным факторам риска рождения детей, серонегативных к различным инфекционным возбудителям, даже если прививочный анамнез женщины не был нарушен. Пассивная иммунизация беременных (введение донорских специфических Ig) осуществляется каждый раз, когда существует высокая угроза развития инфекционного заболевания и невозможно принять другие эффективные и безопасные меры постэкспозиционной профилактики. При проведении беременным женщинам пассивной иммунизации препаратами Ig отсутствуют все известные риски, связанные с нежелательным воздействием на плод [32].

Литература

1. Harris J.W. Influenza occurring in pregnant women: a statistical study of thirteen hundred and fifty cases. *J Am Med Assoc.* 1919; 72: 978-980. URL: https://archive.org/details/sim_jama_1919_72_index.
2. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women: ECDC Technical report European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm: ECDC; 2012. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/Seasonal%20influenza%20vaccination%20of%20children%20and%20pregnant%20women.pdf>.
3. Schanzer D.L. Influenza-attributed hospitalisation rates among pregnant women in Canada 1994-2000. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007; 29(8): 622–629. doi: 10.1016/s1701-2163(16)32559-2.
4. Cox S. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Ob-*

- stet Gynecol. 2006; 107(6): 1315–1322. doi: 10.1097/01.AOG.0000218702.92005.bb.
5. Hartert T.V., Neuzil K.M., Shintani A.K. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189(6): 1705–12. doi: 10.1016/s0002-9378(03)00857-3.
6. Mullooly J.P., Barker T.F., Nolan W.H. Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. *Public Health Rep.* 1986; 101: 205–211. URL: https://archive.org/details/sim_public-health-reports_1986_101_index.
7. Ortiz J.R., Englund J.A., Neuzil K.M. Influenza vaccine for pregnant women in resource-constrained countries: a review of the evidence to inform policy decisions. *Vaccine.* 2011; 29(27): 4439–52. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.04.048
8. Anzic Influenza Investigators. Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population-based cohort study. *BMJ.* 2010; 340: 1279. doi: 10.1136/bmj.c1279.
9. Jamieson D.J., Honein M.A., Rasmussen S.A. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009; 374(9688): 451–458. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61304-0.
10. Archer B., Cohen C., Naidoo D. Interim report on pandemic H1N1 influenza virus infections in South Africa. April to October 2009: epidemiology and factors associated with fatal cases. *Euro Surveill.* 2009; 14(42): 19369. doi: 10.2807/ese.14.42.19369-en.
11. Hartern T.V., Neuzil K.M., Shintani A.K. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189(6): 1705–12. doi: 10.1016/s0002-9378(03)00857-3.
12. Pierce M., Kurinczuk J., Spark P., Brocklehurst P. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ.* 2011; 342: d3214. doi: 10.1136/bmj.d3214.
13. Louie, J. K., Acosta M., Jamieson D. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med.* 2010; 362(1): 27–35. doi: 10.1056/NEJMoa0910444.
14. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология.* 2019; 29(1): 19–34. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.
15. Laibl V.R., Sheffield J.S. Influenza and pneumonia in pregnancy. *Clin Perinatol.* 2005; 32(3): 727–738. doi: 10.1016/j.clp.2005.04.009.
16. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н. Рекомендации пульмонологов по ведению беременных с различными заболеваниями легких. *РМЖ.* 2015; 18: 1067–1073.
17. Health Council of the Netherlands. Vaccination of pregnant women against seasonal influenza 2010–2011. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; publication no. 2010/14. URL: https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/5073abc733ad818598e66c104a4d383b7fd6fbc2_1.pdf.
18. Ortiz J.R., Englund J.A., Neuzil K.M. Influenza vaccine for pregnant women in resource-constrained countries: a review of the evidence to inform policy decisions. *Vaccine.* 2011; 29(27): 4439–52. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.04.048.
19. Regan A.K., Moore H.C., Klerk N., Omer S.B. Seasonal trivalent influenza vaccination during pregnancy and the incidence of stillbirth: population-based retrospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases.* 2016; 62(10): 1221–27. doi: 10.1093/cid/ciw082.
20. Simister N.E. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine.* 2003; 21(24): 3365–69. doi: 10.1016/s0264-410x(03)00334-7.
21. Englund J.A., Walter E., Black S. Safety and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in infants: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29: 105–110. doi: 10.1097/INF.0b013e3181b84c34.
22. Englund J.A., Mbawuikie N., Hammill H., Holleman M.C. Maternal immunization with influenza and tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis.* 1993; 168(3): 647–656. doi: 10.1093/infdis/168.3.647.
23. Sumaya C.V., Gibbs R.S. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. *J Infect Dis.* 1979; 140(2): 141–146. doi: 10.1093/infdis/140.2.141.
24. Zaman K., Roy E., Arifeen S.E., Rahman M. Effectiveness of maternal influenza immunisation in mothers and infants. *Engl J Med.* 2008; 359(15): 1555–1564. doi: 10.1056/NEJMoa0708630.
25. Ohfuji S., Deguchi M., Tachibana D., Koyama M. Protective effect of maternal influenza vaccination on influenza in their infants: a prospective cohort study. *J Infect Dis.* 2018; 217(6): 878–886. doi: 10.1093/infdis/jix629.
26. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. и др. Поствакцинальный иммунитет к вирусу гриппа А/California/7/2009(H1N1)v у иммунизированных беременных. *Мед. иммунол.* 2012; 14: 527–532. URL: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/viewFile/612/615>.
27. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Уровень антител к вирусам гриппа у детей первых месяцев жизни, рожденных от матерей, вакцинированных во время беременности. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского.* 2013; 2: 86–91. URL: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/328/2013_2_3659.pdf.
28. Костинов М.П., Черданцев А.П. Истинные и ложные реакции на введение вакцины против гриппа у беременных. *Вопр. гинекол., акушер. и перинатол.* 2011; 10(6): 38–42. URL: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2011/tom-10-nomer-6/9576>.

29. Черданцев А.П., Костинов М.П. Анализ ante- и постнатального развития детей на фоне вакцинации беременных против гриппа. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2013; 2(2): 30–34. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-antei-postnatalnogo-razvitiya-detey-na-fone-vaktsinatsii-beremennyh-protiv-grippa>.
30. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинация беременных против гриппа и других инфекционных заболеваний: руководство для врачей. 3-е изд., доп. М.: Группа МДВ, 2018.
31. Костинов М.П., Черданцев А.П. Состояние здоровья грудных детей, рожденных от вакцинированных против гриппа беременных. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского.* 2016; 95(1): 67–71. URL: https://pediatryjournal.ru/files/upload/mags/350/2016_1_4526.pdf.
32. Костинов М.П., Адамян Л.В., Черданцев А.П., Озерецковский Н.А. Вакцинация и экстренная иммунопрофилактика инфекционных заболеваний у беременных и кормящих женщин: руководство для врачей. М.: Группа МДВ, 2022.
33. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. Вакцины против коклюша: документ по позиции ВОЗ. 2015; 35(90): 433–460. URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/pertussis/who-pp-on-pertussis-vaccines_russian.pdf?sfvrsn=35591e7e_5.
34. Попова О.П., Сметанина С.В., Антипяти Н.А. Коклюш в разные периоды беременности. *Тер. арх.* 2020; 92(11): 13–16. doi: 10.26442/00403660.2020.11.00417.
35. The immunological basis for immunization series: module 4: pertussis. URL: http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers_intro/en/index.html.
36. Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. *ACOG Clinical* 2017; September. URL: <https://www.acog.org/clinical/clinical>.
37. Адасель [Вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), коклюша (с уменьшенным содержанием антигена, бесклеточная) и столбняка, комбинированная, адсорбированная]: официальная инструкция к препарату. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_101864.htm.
38. Костинов М.П., Андреева Н.П., Черданцев А.П. Сравнительный анализ клинической безопасности вакцин, содержащих цельноклеточные и ацеллюлярные коклюшные компоненты. *Инфекц. бол.: новости, мнения, обучение.* 2018; 7(2): 92–97. doi: 10.24411/2305–3496-2018-12011.
39. Пруцкова Е.В., Черданцев А.П., Костинов М.П. Клиническое течение поствакцинального периода у детей, ревакцинированных разными типами вакцин против коклюша. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99(1): 117–120. URL: <https://pediatryjournal.ru/archive?show=374§ion=5804>.
40. CDC. Guidelines for vaccinating pregnant women: from recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention, 2007. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/rec-vac-preg.html>.
41. Makris M.C., Polyzos K.A., Mavros M.N. Safety of hepatitis B, pneumococcal polysaccharide, and meningococcal polysaccharide vaccines in pregnancy: a systematic review. *Drug Saf.* 2012; 35(1): 1–14. doi: 10.2165/11595670000000000-00000.
42. Munoz F.M., Englund J.A., Cheesman C.C. Maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the third trimester of gestation. *Vaccine.* 2001; 20(56): 826–837. doi: 10.1016/s0264-410x(01)00397-8.
43. Гирина А.А., Заплатников А.Л., Свинцицкая В.И., Ижогина С.Д. Вакцинопрофилактика новой коронавирусной инфекции у беременных: состояние проблемы. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021; 5(11): 768–772. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-768-772.
44. Заплатников А.Л., Гирина А.А. Вакцинация беременных против COVID-19: оперативная информация. *РМЖ.* 2021; 6: 4–5.
45. Shimabukuro T.T., Kim S.Y., Myers T.R. Preliminary findings of mRNA COVID-19 vaccine safety in pregnant persons. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384: 2273–2282. doi: 10.1056/NEJMoa2104983.
46. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1122н от 6 декабря 2021 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». URL: <https://docs.cntd.ru/document/727605537>.
47. Гам-КОВИД-Вак: комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2: официальная инструкция к препарату. URL: https://medi.ru/instrukciya/gam-kovid-vak_17105.

Информация об авторах

Костинов Михаил Петрович — д. м. н., член-корр. РАН; профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммуно-терапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Черданцев Александр Петрович — д. м. н., профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ; тел: (8422) 44-09-34; e-mail: a_cherdantsev@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-3354>)